Dott. FRANCESCO BONFIGLIO

Sulla specificità clinica della "psicoreazione" di Much-Holzmann

Estratto dal Policlinico (Sez. pratica), *anno 1909*



ROMA
Amministrazione del Giornale "Il Policlinico"
N. 219 - Corso Umberto I - N. 219
1909

Dott. FRANCESCO BONFIGLIO

Sulla specificità clinica della "psicoreazione" di Much-Holzmann

Estratto dal Policlinico (Sez. pratica). *anno 1909*

ROMA
Amministrazione del Giornale "Il Policlinico"
N. 219 - Corso Umberto I - N. 219

1909

Roma, 1909 — Tip. Nazionale



Sulla specificità clinica della « psicoreazione » di Much-Holzmann.

Nota del dott. FRANCESCO BONFIGLIO,
assistente nella R. Clinica psichiatrica di Roma.

Le ricerche sul potere emolitico del veleno dei serpenti, iniziate dallo Stephens e dal Myers, sono state condotte principalmente col veleno del cobra indiano (*Naia tripudians*).

Dacchè il Flexner ed il Noguchi dimostrarono che le sostanze emolitiche contenute nel veleno del cobra denotano proprietà di ambocettore, in quanto che per esplicare il loro potere emolitico abbisognano di siero sanguigno, dacchè il Calmette fece rilevare la termostabilità delle sostanze attivanti il veleno del cobra, in contrapposto alla termolabilità dei complementi e dacchè il Kyes riuscì a scoprire la lecitina quale attivatore dell'ambocettore emolitico del veleno del cobra, le ricerche sul potere emolitico di questo veleno si sono fatte sempre più numerose.

Non è questo il luogo di riferire tutta la serie di importanti ricerche che sono state fatte in questi ultimi anni sopratutto dal Kyes, dal Sachs, dal Morgenroth e da tanti altri, ricerche le quali, mentre ci hanno fatto conoscere tanti particolari circa il processo intimo dell'emolisi da parte del veleno del cobra, hanno valso

ad arrecare un po' di luce sopra alcune questioni riguardanti il meccanismo di azione degli amboccttori e dei complementi in generale (1).

Ricorderò soltanto alcuni caratteri generali delle sostanze emolitiche del veleno del cobra:

1°) Il veleno del cobra per potere esplicare il suo potere emolitico ha bisogno di un attivatore; questo attivatore è nella grande maggioranza dei casi rappresentato dalla lecitina.

2°) Mediante un procedimento speciale, trovato dal Kyes, si ottiene allo stato di purezza un prodotto di combinazione della lecitina con l'« ambocettore » emolitico del veleno del cobra, prodotto chimicamente corrispondente ad una *monostearillecitina*, e che provoca l'emolisi senza bisogno di nuova lecitina (*Cobralezithid*).

3°) L'emolisi da veleno del cobra viene inibita dalla colesterina.

4°) L'emolisi da veleno del cobra è caratterizzata da un decorso relativamente rapido e si svolge anche a 0°.

5°) Le diverse specie di emazie per ciò che riguarda il loro comportamento di fronte al veleno del cobra si distinguono in due gruppi principali:

a) emazie che vengono sciolte dal veleno del cobra da solo, tra le quali sono comprese le emazie umane:

b) emazie che da detto veleno vengono sciolte soltanto mediante aggiunta di lecitina (o di siero sanguigno).

6°) I sieri sanguigni agiscono da attivatori del veleno del cobra. I diversi sieri però mostrano un diverso comportamento; tra le principali varietà noterò: alcuni sieri agiscono da

(1) La letteratura delle questioni più importanti sui veleni dei serpenti, si trova esposta nei lavori del SACHS (*Die Hämolysine*. Bergmann, Wiesbaden, 1907. *Antigene tierischen Ursprunges*, in Handbuch der Technik und Methodik der Immunitätsforschung. Fischer, Jena, 1908, Bd. I) e del CALMETTE (*Schlangengifte*, in Handbuch der Technik, ecc. Fischer, Jena, 1908, Bd. I).

attivatori allo stato fresco e tra questi alcuni perdono tale proprietà se riscaldati a 56°, altri sieri agiscono da attivatori soltanto dopo riscaldamento a 56° od al di sopra di 62°. Il comportamento dei sieri sanguigni è vario a seconda delle diverse specie di emazie.

Il Much e l'Holzmann (1) recentemente hanno studiato il comportamento dei sieri sanguigni di individui affetti da varie malattie mentali e somatiche e di individui sani di fronte alla emolisi provocata dal veleno del cobra nei corpuscoli rossi umani. Dalle loro ricerche risulterebbe che il siero sanguigno di individui affetti da alcune determinate forme di malattie mentali e di questi individui soltanto ha la proprietà di inibire l'emolisi da veleno del cobra (2).

A questa reazione gli autori hanno dato il nome di *psicoreazione*. La reazione si avrebbe ugualmente adoperando sieri sanguigni allo stato fresco o dopo essere stati inattivati. La

(1) *Eine Reaktion im Blute von Geisteskranken.* Münchener med. Wochenschr., 18 Mai 1909. n. 20.

(2) Il Breton, il Massol, il Petit (C. R. de la Soc. de Biol., 1908, p. 210) hanno osservato che un certo numero di liquidi cerebro-spinali di individui affetti da diverse forme di malattie mentali inibisce l'emolisi da veleno del cobra (veleno del cobra, lecitina, emazie di cavallo).

Il Calmette, il Massol ed il Breton (Acad. des Sciences, 1908, 30 marzo e 25 maggio. C. R. de la Soc. de Biol., 1908, p. 648) hanno osservato che il siero sanguigno di un grande numero di individui tubercolosi si comporta da attivatore del veleno del cobra (veleno del cobra, siero sanguigno riscaldato a 58°, emazie di cavallo), mentre nei sieri di controllo, nelle medesime condizioni, tale proprietà è limitata soltanto ad una percentuale molto bassa.

reazione non si avrebbe nel liquido cerebro-spinale.

La tecnica adoperata dai citati autori è la seguente: cmc. 0.35 del siero da esaminare vengono mescolati con cmc. 0.25 di una soluzione all'1 : 5000 di veleno del cobra — questa diluizione si ottiene mediante aggiunta di soluzione fisiologica alla soluzione madre del veleno del cobra all'1 % in acqua distillata e glicerina a parti uguali —, a questa mescolanza si aggiungono cmc. 0.5 di una sospensione al 10 % di emazie umane lavate, in soluzione fisiologica. Il tutto vien messo in termostato per due ore e quindi 22 ore in ghiacciaia.

La reazione è positiva quando l'emolisi non è avvenuta, negativa quando si ha l'emolisi.

Questi due autori dicono di avere esaminato complessivamente 400 casi. Essi affermano che da queste esperienze risulta che la reazione è positiva nel 100 % dei casi di frenosi maniaco-depressiva e di demenza precoce, positiva anche in individui che non presentano alcun segno delle dette malattie ma che derivano da famiglie nelle quali domina la frenosi maniaco-depressiva ed in epilettici con manifestazioni psichiche circolari; negativa in tutte le altre malattie mentali e non mentali e nei normali.

Se le conclusioni appaiono così semplici e chiare, i casi dagli autori addotti a conferma delle loro affermazioni — in tutto 151 — non sono altrettanto dimostrativi. Mi limiterò ad alcune obiezioni principali:

1°) Il numero dei casi non dubbi di frenosi maniaco-depressiva, 18, di demenza precoce, 9, e di individui con psicosi maniaco-depressiva soltanto nell'anamnesi familiare, 7, è tanto

esiguo che le percentuali date dai due ricercatori hanno ben poco significato.

2°) Dei casi riportati dai due citati ricercatori ve ne sono alcuni con diagnosi dubbia, nei quali gli autori sembrano propendere per una piuttosto che per un'altra diagnosi, a seconda del risultato positivo o negativo della reazione. Tali, ad es., un caso, nel quale erano state fatte tre diagnosi diverse: demenza paralitica, tabe e psicosi maniaco-depressiva (?), mania; un altro nel quale la diagnosi oscillava tra la demenza precoce e la demenza in un alcoolista; tre casi di diagnosi oscillante tra l'imbecillità e la demenza precoce, ecc.

3°) In cinque casi con reazione positiva mancava, anche a dire degli autori, qualsiasi sintoma che deponesse per una psicosi maniaco-depressiva o per una forma di demenza precoce ed anche l'anamnesi familiare era negativa. Questi casi comprendono: un tabetico, grave morfinista, un « dégénéré », un caso che offriva il « quadro clinico di una paralisi progressiva circolare » (la reazione del Wassermann negativa, praticata dai due autori soltanto nel liquido cerebro-spinale, non può autorizzarci ad escludere la paralisi progressiva), di un cardio-paziente con lues nell'anamnesi e di un individuo psichicamente sano. Di tutti questi casi gli autori non fanno nessuna parola nelle loro conclusioni.

4°) Infine, siccome, anche a dire dei due autori, la distinzione tra reazione positiva e reazione negativa non è sempre netta, potendosi nei casi positivi osservare un certo grado di emolisi e nei casi negativi un certo grado di inibizione dell'emolisi, sarebbe stato oppor-

tuno che i due autori ci avessero indicato caso per caso il grado dell'emolisi stessa.

Queste osservazioni che possono far sorgere molti e ben fondati dubbi circa la specificità clinica della reazione nel senso voluto dal Much e dall'Holzmann, mi hanno consigliato ad iniziare delle ricerche di controllo.

I casi da me finora esaminati, in tutto 67, non sono certo numerosi, ma per i risultati da essi forniti credo sia opportuno brevemente riferirne.

Per ciò che riguarda la tecnica, per mettermi quanto più fosse possibile in eguali condizioni di esperimento, mi sono attenuto alle indicazioni date dal Much e dall'Holzmann, per quel tanto che si può apprendere da ciò che essi scrivono nel loro lavoro.

Il veleno del cobra mi è stato gentilmente fornito dal prof. Sachs dell' Istituto di Ehrlich. Ho tenuto sempre in ghiacciaia la soluzione all' 1 % di detto veleno in acqua distillata e glicerina a parti eguali. Da questa soluzione madre la diluizione all'1: 5000 veniva preparata mediante aggiunta di soluzione fisiologica al 0.85 % volta per volta nel momento in cui essa doveva essere adoperata. Le emazie umane venivano preparate raccogliendo il sangue in soluzione sterile all'1 % di citrato di sodio e quindi venivano lavate due volte in soluzione fisiologica. Ho titolato il veleno del cobra mettendo a reagire in diverse provette cmc. 0.5 di una sospensione al 10 % di corpuscoli rossi umani con cmc. 0.25 del veleno in diluizioni progressivamente crescenti (1: 1000; 1: 2000; 1: 3000; ecc., fino ad 1: 10,000). Questa mescolanza veniva allungata con cmc. 0.35 di soluzione

fisiologica. La serie delle provette era tenuta per due ore in termostato e poi 22 ore in ghiacciaia. Quale titolo del veleno veniva considerata la dose minima di esso che mostravasi capace nelle condizioni suddette di provocare in 24 ore emolisi totale. Per solito il titolo, determinato in tal modo, corrisponde alla diluizione del veleno all'1:5000: non è raro però riscontrare valori maggiori o minori a seconda della diversa qualità delle emazie umane adoperate. Ho scartato senz'altro quelle specie di emazie alle quali corrispondeva un titolo del veleno diverso da quello all'1:5000 indicato dal Much e dall'Holzmann.

L'esame dei sieri veniva praticato immediatamente dopo la titolazione del veleno e nello stesso tempo insieme con la ricerca principale in tre diverse provette veniva saggiato nuovamente il potere emolitico del veleno nelle diverse diluizioni: 1:4000, 1:5000, 1:6000, secondo le norme precedentemente esposte. Ciò ho fatto per accertarmi se nel momento dell'uso il veleno avesse mantenuto il titolo 1:5000 precedentemente stabilito.

L'esame è stato praticato sempre dentro due giorni dalla preparazione dei sieri: questi sono stati sempre adoperati attivi, solo in alcuni casi anche dopo l'inattivazione. I sieri inattivati (tenuti per mezz'ora in bagnomaria a 56°) nelle tabelle sono segnati con un'I.

Ripeterò per maggiore chiarezza la tecnica da me seguìta nel praticare l'esame dei sieri, tecnica che corrisponde a quella adoperata dal Much e dall'Holzman. A cmc. 0.35 di siero vengono aggiunti cmc. 0.25 di veleno del cobra all' 1:5000 e cmc. 0.5 della sospensione di

emazie umane al 10 %. Il tutto vien messo in termostato per due ore e quindi in ghiacciaia per 22 ore. Nel fare la lettura dei risultati è necessario agitare la provetta, poichè un certo grado di emolisi o, rispettivamente, di inibizione dell'emolisi si ha con quasi tutti i sieri e la differenziazione non si può fare dalla diversa intensità di colorito della colonna liquida nè dalla diversa altezza del disco di corpuscoli rossi depositati sul fondo. Agitando invece, il diverso grado dell'emolisi può agevolmente dedursi dal diverso grado di trasparenza o, rispettivamente, di opacità del liquido contenuto nelle provette.

Ho segnato reazione positiva quando il liquido mostravasi perfettamente opaco, reazione negativa invece quando il liquido mostrava manifestamente un certo grado di trasparenza. reazione dubbia infine quando il grado di trasparenza era appena percettibile.

Nelle tabelle che seguono sono riportati i risultati delle mie esperienze secondo l'ordine col quale i sieri sono stati esaminati:

TABELLA I (17 giugno 1909).

Numero progressivo	Cognome	Diagnosi clinica	Grado dell'emolisi	Indicazione del risultato
1	R...	Paralisi progressiva	totale	negativo.
2	S...	Demenza arterio-sclerotica	nulla	positivo.
3	D...	Psicosi maniaco-depressiva	totale	negativo.
4	T...	Demenza precoce. .	quasi nulla	positivo.
4a	Id.	Id. (1) . .	id.	id.
5	C...	Epilessia.	totale	negativo.
6	B...	Psicosi pellagrosa .	intensa	id.
7	P...	Allucinosi dei bevitori	quasi nulla	positivo.
8	B...	Demenza precoce. .	intensa	negativo.
9	V...	Epilessia.	id.	id.
10	O...	Id.	totale	id.
11	M...	Lues III.	id.	id.
12	S...	Epilessia.	quasi nulla	positivo.
13	D...	Lues II	intensa	negativo.
14	D...	Ulceri molli, pemfigo	id.	id.

TABELLA II (22 giugno 1909).

Numero progressivo	Cognome	Diagnosi clinica	Grado dell'emolisi	Indicazione del risultato
15	A...	Psicosi di Korsakow	intensa	negativo.
16	S...	Psicosi maniaco-depressiva	nulla	positivo.
17	P...	Idiozia ed epilessia	id.	id.
17 *a*	Id.	Id. (I)	id.	id.
18	M...	Demenza precoce .	id.	id.
19	S...	Psicosi maniaco-depressiva	id.	id.
20	P...	Demenza precoce .	id.	id.
21	A...	Psicosi maniaco-depressiva	id.	id.
22	P...	Epilessia.	intensa	negativo.
23	G...	Psicosi maniaco-depressiva	in tracce	dubbio.
24	S...	Epilessia.	nulla	positivo.
24 *a*	Id.	Id. (I)	id.	id.
25	B...	Psicosi maniaco-depressiva	id.	id.
25 *a*	Id.	Id. (I)	id.	id.
26	P...	Demenza precoce. .	intensa	negativo.
27	P...	Id. . .	quasi nulla	positivo.
27 *a*	Id.	Id. (I) . .	id.	id.
28	P...	Epilessia.	nulla	id.
28 *a*	Id.	Id. (I)	id,	id.
29	B...	Psicosi maniaco-depressiva	id.	id.
30	M.	Paralisi progressiva	id.	id.

TABELLA III (3 luglio 1909).

Numero progressivo	Cognome	Diagnosi clinica	Grado dell'emolisi	Indicazione del risultato
31	E...	Lues cerebri. . . .	intensa	negativo.
32	M...	Nevrastenia	quasi nulla	positivo.
33	V...	Lues III, latente. .	quasi totale	negativo.
34	R...	Demenza precoce. .	nulla	positivo.
35	G...	Corea	quasi totale	negativo.
36	A...	Demenza precoce. .	nulla	positivo.
37	S...	Lues III, latente. .	quasi totale	negativo.
38	P...	Imbecillità ed epilessia	id.	id.
39	G...	Ipoacusia isterica. .	intensa	id.
40	R...	Paralisi progressiva	quasi totale	id.
41	M...	Psicastenia, tubercolosi, lues (?)	nulla	positivo.

TABELLA IV (7 luglio 1909).

Numero progressivo	Cognome	Diagnosi clinica	Grado dell'emolisi	Indicazione del risultato
42	P...	Demenza precoce .	nulla	id.
43	R...	Id. . .	intensa	negativo.
44	D...	Id. . .	in tracce	dubbio.
45	S...	Sclerosi a piastre .	nulla	positivo.
46	U...	Isteria.	intensa	negativo.
47	B...	Paralisi progressiva	id.	id.
48	S...	Id.	id.	id.
49	M...	Id.	id.	id.
50	D..	Id.	id.	id.
51	N...	Id.	id.	id.
52	R...	Demenza senile . .	id.	id.
53	C...	Paralisi progressiva	id.	id.
54	C...	Psicosi maniaco-depressiva	nulla	positivo.
55	B...	Id. id.	quasi totale	negativo.
56	T...	Epilessia.	nulla	positivo.
57	T...	Demenza precoce. .	intensa	negativo
58	M...	Id.	nulla	positivo.
59	A...	Foruncolosi	intensa	negativo.
60	F...	Demenza precoce .	nulla	positivo.

TABELLA V (25 luglio 1909).

Numero progressivo	Cognome	Diagnosi clinica	Grado dell'emolisi	Indicazione del risultato
61	F...	Isteria.	intensa	negativo.
62	F...	Id.	in tracce	dubbio.
63	M...	Id.	nulla	positivo.
64	V...	Nevrastenia	id.	id.
65	R...	Sclerosi bulbare . .	intensa	negativo.
66	B...	Psicastenia . . .	nulla	positivo.
67	V...	Isteria.	id.	id.

Nella tabella che segue ho raggruppato i casi esaminati a seconda delle diverse forme morbose:

TABELLA VI.

Diagnosi clinica	Numero totale dei casi	Positivi	Negativi	Dubbi
Psicosi maniaco-depressiva .	9	6	2	1
Demenza precoce.	14	9	4	1
Epilessia con manifestazioni psichiche	10	5	5	—
Casi di controllo	34	10	23	1

I casi di controllo con reazione positiva comprendono: 1 demenza arteriosclerotica, 1 allucinosi dei bevitori, 1 paralisi progressiva, 2 nevrastenie, 2 psicastenie, 1 sclerosi a piastre, 2 isterie.

Ometto per brevità la descrizione dei singoli quadri morbosi che mi costringerebbe ad allargare troppo i limiti della presente nota. Nella scelta del materiale ho avuto di mira di prendere in esame soltanto casi con diagnosi sicure. In particolare i casi di psicosi maniaco-depressiva e di demenza precoce da me esaminati rientrano tutti nei quadri descritti dal Kraepelin. I casi di epilessia comprendono 8 casi di epilessia con manifestazioni psichiche circolari (stati di depressione, stati di eccitamento, stati crepuscolari, ecc.), 1 caso d'imbecillità ed epilessia ed 1 caso di idiozia ed epilessia. Il caso d'imbecillità ed epilessia ha dato risultato negativo, il caso d'idiozia ed epilessia ha dato risultato positivo. In tutti i casi di controllo che reagirono positivamente, ad eccezione del malato n. 32 M. (nevrastenia), del quale non si sono potute avere notizie anamnestiche complete e del malato n. 64 V. (psicastenia) la cui madre dopo una malattia non febbrile che la costrinse a letto, « vedeva tutto nero » (?), non si potè stabilire che alcun componente della famiglia avesse presentato sintomi di psicosi maniaco-depressiva.

Concludendo adunque dai casi da me esaminati risulta che contrariamente all'opinione del Much e dell' Holzmann, la *psico-reazione non può considerarsi specifica nè per la frenosi maniaco-depressiva, nè per la demenza precoce, nè per l'epilessia con manifestazioni psichiche circolari*. Infatti:

1) *Esiste un numero abbastanza rilevante di casi di frenosi maniaco-depressiva, di demenza precoce e di epilessia con manifestazioni psichiche circolari i quali dànno reazione negativa.*

2) *Nei controlli si riscontra un discreto numero di casi con reazione positiva.*

Roma, 16 luglio 1909.

Appendice.

Dopo che questa nota era già stata consegnata per la stampa, sono stati pubblicati altri lavori sulla reazione di Much-Holzmann, i quali, per mancanza di spazio, non possono che venire soltanto brevemente menzionati:

Il Fraenkel, il Kathe, ed il Bierotte (« Eine Reaktion im Blute von Geisteskranken ». *Münchner med. Wochenschr.* 20 Juli 1909, n. 29, p. 1461), il Beyer ed il Wittneben (« Untersuchungen über Hemmung der Kobrahämolyse durch das Serum von Geisteskranken und körperlich Kranken». *Münchner med. Wochenschr.* 20 Juli 1909, n. 29, p. 1464) vengono a conclusioni analoghe alle mie, in quanto che in base ai loro risultati essi negano alla psicoreazione la specificità nel senso di Much-Holzmann.

L'Hirschl ed il Pötzl (*Wiener klin. Wochenschr.* n. 27) hanno trovato che, adoperando emazie di individui sani, con la maggior parte dei sieri sanguigni si osserva emolisi totale o lieve inibizione, con pochissimi soltanto si ha una inibizione un po' più pronunziata; adoperando invece emazie di individui affetti da demenza precoce o da paralisi progressiva, le differenze tra i diversi sieri sono manifeste ed i risultati della reazione sono presso a poco analoghi a quelli ottenuti del Much e dall'Holzmann.

È interessante notare che, mentre i due gruppi di autori succitati (Fraenkel, Kathe e Bierotte, Beyer e Wittneben) per le loro ricerche hanno adoperato emazie di individui sani, io ho invece adoperato emazie di individui affetti da paralisi progressiva (Tabelle 2, 3, 4) e di un individuo affetto da *lues cerebri* (Tabelle 1, 5).